

【 213 】

| | |
|---------|-----------------------------------|
| 氏名 | 森田 雄二 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 薬学 |
| 学位授与番号 | 博甲第 2073号 |
| 学位授与の日付 | 平成12年 3月25日 |
| 学位授与の要件 | 自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文の題目 | 細菌細胞における多剤排出系の生化学的及び遺伝学的解析 |
| 論文審査委員 | 教授 土屋友房 教授 篠田純男 教授 綿矢有佑 |

学位論文内容の要旨

細菌細胞における多剤排出系の生化学的及び遺伝学的解析

抗菌薬により制圧されたと思われた感染症が、治療困難な多剤耐性菌の出現により、再び我々の健康を脅かすようになってきている。著者は主要な多剤耐性機構の一つである多剤排出系の生化学的性質及び分子生物学的性質の解明を目指した。本論文では、以下の2つについて述べる。

1、生物界で初めて見出されたNa⁺共役型多剤排出タンパク質NorM

細菌細胞において数多くの多剤排出系が報告されているが、生体エネルギー的な観点からATPの加水分解エネルギーを駆動力とするものと膜を介するH⁺の電気化学ポテンシャルを利用するものに分類されている。著者は多種多様な環境で適応するために、膜を介するNa⁺の電気化学ポテンシャルを利用するものが存在するのではないかと考えた。著者は低度好塩性細菌である

腸炎ビブリオにおいて多剤排出系遺伝子をcloningし、その解析を行った。そしてNorMと名付けたその多剤排出系がNa⁺と薬剤のantiporterであることを明らかにした。さらに、腸炎ビブリオだけでなく、大腸菌、インフルエンザ菌、コレラ菌からも、Na⁺と薬剤のantiporterを同定した。それらは生物界で初めて見出されたNa⁺と薬剤のantiporterである。

2、緑膿菌における多剤排出系の機能と役割

緑膿菌は他の細菌と比較して抗菌薬や消毒薬に対してかなりの自然耐性を示す。著者らは新規多剤排出系MexXYを見出した。遺伝子破壊株の解析から、このMexXY系と既知のMexAB系が協同して緑膿菌の多剤耐性を担っていることを明らかにした。また著者はfluoroquinoloneの高度耐性化にMexXY系が関与することを示した。

論文審査結果の要旨

近年多剤耐性菌が大きな問題になっている。多剤耐性には複数のメカニズムが存在することが明らかにされている。これまでに、多くの微生物やがん細胞において多剤排出系が存在することが見いだされ、それらの性質が報告されている。ある細菌が多剤排出系を獲得するか既存の弱い多剤排出系が増強されると、一挙に複数の薬剤に耐性となってしまう。著者は幾つかの細菌において、多剤排出系の性質を解析するため、まず多剤排出系遺伝子のクローニングを試みた。そのため、多剤排出系遺伝子のクローニングホストとして適する大腸菌株を作成した。その株を用い、腸炎ビブリオ、インフルエンザ菌などから多数の多剤排出系遺伝子をクローニングすることに成功した。それらの内の一つであるnorM遺伝子およびその産物であるNorM系について詳しい解析が行われた。その結果、NorM系はノルフロキサシン、エチジウムなどを基質とする多剤排出系であること、Na⁺を共役イオンとすることなどが明らかになった。既知のイオン共役型多剤排出系は全てH⁺を共役イオンとするものである。従ってNorMは生物界で初めて見いだされたNa⁺共役型薬剤排出系ということになる。この系の生化学的性質を詳細に明らかにした。

この論文は学術上大変興味深いものであり、博士の学位に値するものと判断する。